

⑤

Int. Cl. 2:

A 61 K 31/185

A 61 L 13/00

①⑨ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND****DEUTSCHES****PATENTAMT****DE 26 51 947 A 1**

⑪

Offenlegungsschrift**26 51 947**

⑫

Aktenzeichen:

P 26 51 947.1-41

⑬

Anmeldetag:

13. 11. 76

⑭

Offenlegungstag:

18. 5. 78

⑮

Unionspriorität:

⑮ ⑮ ⑮

⑯

Bezeichnung:

Mittel mit pharmazeutischer und/oder antimikrobieller Wirksamkeit

⑰

Anmelder:

Köhler, Valentin, Dr.med.; Köhler, Julian; 8702 Gerbrunn

⑱

Erfinder:

gleich Anmelder**Prüfungsantrag gem. § 28 b PatG ist gestellt****DE 26 51 947 A 1**

- 12 -

2651947

P a t e n t a n s p r ü c h e

-
1. Mittel mit pharmazeutischer und/oder antimikrobieller Wirksamkeit, enthaltend Glucarsäure, ein Salz, einen Ester und/oder ein Säureamid derselben und/oder Glucarolacton.
 2. Mittel nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen Gehalt von 0,01 bis 20, vorzugsweise 0,5 bis 10, besonders 1 bis 5 Gewichts-% der Glucarsäure und/oder ihrer Derivate in einem üblichen Trägermaterial.

809820/0372

Dr. Hans-Heinrich Willrathe 1
Dr. Dieter Weber
Dipl.-Phys. Klaus Seiffert
PATENTANWÄLTE

2

2651947

D - 82 WIESBADEN 1 12. NOV. 1976
Postfach 6146
Gustav-Freytag-Straße 25
D-60121 37 27 20
Telegraphendresse: WILLPATENT
Telex: 4 - 186 247

II/Wh

Dr. med. Valentin Köhler, 8702 Gerbrunn,
Gieshügeler Str. 65

Julian Köhler, 8702 Gerbrunn,
Gieshügeler Str. 65

Mittel mit pharmazeutischer und/oder
antimikrobieller Wirksamkeit

Die Erfindung betrifft neue Mittel mit pharmazeutischer und/oder antimikrobieller Wirksamkeit mit breitem Wirkungsspektrum.

Diese erfindungsgemäßen Mittel sind dadurch gekennzeichnet, daß sie Clucarsäure, ein Salz, einen Ester und/oder ein Säureamid derselben und/oder Glucarolacton enthalten.

Glucarsäure und Glucarolacton sind körpereigene Stoffe und als solche ungiftig. Die Salze, Ester und Säureamide der Glucarsäure werden im Organismus in die Glucarsäure überführt, die somit als wirksamer Bestandteile anzusehen ist.

Als Salze der Glucarsäure, die in den erfindungsgemäßen Mitteln enthalten sein können, kommen alle Metallsalze und Salze mit

809820/0372

Postcheck: Frankfurt/Main 07 63-002

Bank: Dresdner Bank AG, Wiesbaden, Konto-Nr. 276807

äquivalenten Kationen, wie Ammoniumsalze, in Betracht, wobei zu berücksichtigen ist, daß im Falle einer Verwendung der erfindungsgemäßen Mittel für menschliche oder tierische Organismen diese Salze ungiftig sein müssen. Zweckmäßig verwendet man die Alkali- oder Ammoniumsalze, wie besonders das Natrium- oder Kaliumsalz.

Als Ester der Glucarsäure kommen solche beliebiger esterbildender Alkohole in Betracht, wobei wiederum bei Verwendung für menschliche oder tierische Organismen darauf zu achten ist, daß ungiftige Glucarsäureester Verwendung finden. Aus wirtschaftlichen Gründen kommen insbesondere die Ester einwertiger Alkohole mit 1 bis 10, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in Betracht, insbesondere der Äthanolester.

Die erfindungsgemäßen Mittel finden in erster Linie Anwendung als Arzneimittel oder antimikrobielle, wie bakteriostatische, baktericide, fungistatische oder fungicide Mittel für die Verabreichung an Menschen und Tiere. Sie können aber auch als antimikrobielle Mittel für technische Zwecke eingesetzt werden, wie als Baktericide und Fungicide zur Wasserentkeimung, als Zusätze zu Klebstoffen, Farben und anderen wäßrigen Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen organischer Bestandteile, die Nährböden für Mikroorganismen, wie von Schimmelpilzen, bilden können. Weiterhin können die erfindungsgemäßen Mittel als Pflanzenschutzmittel zum Schutz gegen Pilzbefall und dergleichen oder als Desinfektionsmittel zur Oberflächenentkeimung fester Gegenstände verwendet werden.

Bei der Verwendung als Arzneimittel oder antimikrobielle Mittel für menschliche oder tierische Organismen können sie auf jede

- 2 -

2651947

4

für andere Arzneimittel übliche Weise verabreicht werden, wie oral, rektal, durch örtliche Aufbringung, wie in der Form von Sprühflüssigkeiten, oder durch Injektion. Wenn die spezielle Anwendung, wie etwa zur Wundbehandlung oder dergleichen, nicht eine andere Applikationsform bevorzugen läßt, ist es zweckmäßig, die Mittel oral zu verabreichen.

Als Trägermaterialien kommen feste, halbfeste oder flüssige Substanzen in Betracht, die oral, rektal, durch örtliche Aufbringung oder durch Injektion verabreicht werden können. Flüssige Trägermaterialien sind beispielsweise Lösungsmittel oder Suspensionsmittel, wie wäßrige Äthylalkohollösungen oder vorzugsweise Wasser für örtliche Aufbringung. Andere flüssige Trägermaterialien sind Sprühflüssigkeiten, die mit Hilfe eines Treibgases, etwa als Aerosol, örtlich aufgebracht werden, wie beispielsweise Nasensprayflüssigkeiten, Sirupe oder Emulsionen. Halbfeste Trägermaterialien sind Salbengrundlagen und Cremes, die zum Aufstreichen auf der Haut geeignet sind. Für feste Trägermaterialien zur Herstellung oral verabreichbarer pharmazeutischer Präparate sind etwa pulverförmige Materialien, wie Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit, eine Stärke, wie Kartoffelstärke, Maisstärke, Weizenstärke oder Amylopectin, Cellulose-derivate oder Gelatine geeignet. Sie können auch Schmiermittel, wie Magnesium- oder Calciumstearat oder Polyäthylenglycolwachse, enthalten und zu Tabletten oder Drageekernen verpreßt werden. Wenn Dragees erforderlich sind, können die Drageekerne beispielsweise mit konzentrierten Zuckerlösungen, die Gummi arabicum, Talkum und/oder Titandioxid enthalten können, oder stattdessen mit einem in leicht flüchtigen organischen Lösungsmitteln

809820/0372

gelösten Lack überzogen werden. Als Trägermaterialien kommen auch weiche Gelatinekapseln (geschlossene perlförmige Kapseln), die aus Gelatine und beispielsweise Glycerin bestehen, oder harte Gelatinekapseln in Betracht, welche letztere Granulate aus den Wirkstoffen mit festen pulverisierten Trägern, wie Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärken, Cellulosederivaten oder Gelatine enthalten.

Je nach der Applikationsform kann der Wirkstoffgehalt der Mittel unterschiedlich sein und beispielsweise zwischen 0,1 und 20, vorzugsweise zwischen 0,5 und 10, besonders zwischen 1 und 5 Gewichts-% liegen. Zur örtlichen Anwendung liegt der Gehalt der Wirkstoffe zweckmäßig zwischen 0,1 und 2, vorzugsweise zwischen 0,3 und 1,0 Gewichts-%.

Eine Verwendung der erfindungsgemäßen Mittel ist die als Inhibitor zur Hemmung der β -Glucuronidaseaktivität zur Erzielung unterschiedlicher Effekte. Die Anwendung kann prophylaktisch oder kurativ sein und der Therapie dienen, bei der β -Glucuronidase körpereigener oder körperfremder Herkunft in der Konzentration reduziert werden soll. So kann mit den erfindungsgemäßen Mitteln eine Antibiotikatherapie intensiviert und fortgeführt werden, da diese Wirkstoffe das Virulentwerden der Mikroorganismen verhindern. Gut geeignet sind diese Wirkstoffe zur Behandlung nach Absetzen der Antibiotika, beispielsweise bei der Behandlung von Akne, Furunkulose, Cystopyelitis, Cholezystitis, Sinusitis, Otitis, und brauchbar sind die Wirkstoffe auch beim Auftreten einer Antibiotikaresistenz.

Eine andere Anwendung der erfindungsgemäßen Mittel ist die bei foudroyanter Septikämie bei Neugeborenen, die meistens innerhalb

- 5 -

2651947

6

von 36 Stunden letal verläuft, da kaum eine Infektabwehr besteht. Die erfindungsgemäßen Mittel können auch der Behandlung rezidivierender Cystopyolitis, insbesondere bei Senkniere, dienen und beseitigen Schmerzen und Sedimentbefund.

Weitere Anwendungsmöglichkeiten sind die zur Wundbehandlung durch örtliche Aufbringung, prophylaktische Behandlung entzündlicher Schleimhautprozesse, wie des Rachenraumes, Behandlung grippaler Infekte, auch prophylaktisch. Die Viruserkrankung Herpes zoster wird durch orale oder lokale Anwendung der erfindungsgemäßen Mittel hinsichtlich Schmerzen und Verlauf günstig beeinflusst.

Eine besonders wichtige Anwendung der erfindungsgemäßen Mittel ist die bei Dauerausscheidern von Salmonellen, wie Typhuserregern. Versuche haben gezeigt, daß bereits nach ein- bis dreiwöchiger oraler Behandlung mit Glucarsäure oder einem Derivat derselben keine Erreger mehr in den Exkrementen und Sekreten der Patienten auftraten und danach die Behandlung eingestellt werden konnte. Dieses Resultat konnte bisher mit keinem Mittel erreicht werden.

Die antimikrobiellen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Mittel können auch gegen Schimmelpilzbefall von Backwaren, wie Brot, eingesetzt werden. Bei Roggenbrot wird beispielsweise die Schimmelbefallszeit um 100 % verlängert, so daß diese Mittel auch als Backhilfsmittel oder Konservierungsmittel für Nahrungs- und Genußmittel Verwendung finden können.

Die bakterizide Wirkung der erfindungsgemäßen Mittel wurde durch Minwirkung einer 3 %-igen wäßrigen Lösung des Kaliumsal-

- 6 -

2651947

7

zes von Glucarsäure auf Kulturen von Escherichia coli bewiesen. Die Kulturen waren nach 18-stündiger Berührung mit dieser Lösung abgestorben. Bei Verwendung von Glucuronsäure war hierzu eine doppelt so konzentrierte Lösung erforderlich.

Die erfindungsgemäßen Mittel können auch zur prophylaktischen und kurativen Behandlung der verschiedensten Hauterkrankungen unterschiedlichen Ursprungs verwendet werden. Beispielsweise sind zu nennen die Behandlung von Hautausschlag, wie von Ekzemen, Exanthenen und Effloreszenz, Hautjucken, Allergie, Dermatitis und anderen Dermatosen. Besondere Bedeutung haben sie bei der Behandlung von Psoriasis, einer akuten oder chronischen entzündlichen schuppenbildenden Hauterkrankung, die in der eruptiven Form zu Hautjucken führt. Andere Anwendungen sind die Behandlung von Schuppenbildung haarbewachsener Haut, die Behandlung von Kontaktekzemen und Gürtelrosen. Beispielsweise wird Akne vulgaris durch Aufsprühen und Keratosis durch Aufbringen einer Salbe, beides beispielsweise 6 %-ig, der erfindungsgemäßen Mittel günstig beeinflusst, und diese Wirkungen werden durch Folsäure, wie 60 mg-%, potenziert.

Bei der Kopfhautbehandlung führen die erfindungsgemäßen Mittel zu einer Verminderung oder Beseitigung des Juckreizes der Kopfhaut und einer übermäßigen Sekretion der Talgdrüsen der Kopfhaut, der Schuppenbildung, der Seborrhoe und des Haarausfalles sowie des Ergrauens des Haares. Die einzelnen Haare werden gekräftigt, der Haarwuchs gefördert, und das Haar bekommt ein voluminöses Aussehen. Allergische Erscheinungen wurden dabei nicht beobachtet.

809820/0372

2651947

8

Auch zur Behandlung und Festigung von Nägeln können die Mittel eingesetzt werden.

Gegebenenfalls können die Mittel gleichzeitig oral und in der Form von Salben verabreicht werden.

Sie können auch zur kurativen und prophylaktischen Behandlung anderer Erkrankungen verwendet werden, für die heute Cortison benutzt wird, wie für Asthma bronchiale oder Atropathien. Dabei können die erfindungsgemäßen Mittel Cortison ganz oder teilweise ersetzen, wobei in letzterem Fall die Cortisondosis stark herabgesetzt werden kann, insbesondere bei intraartikulärer Applikation.

Ein weiterer Anwendungsbereich ist der zur Hemmung oder Beseitigung von Schleimhautentzündungen und Schleimhautanschwellungen unterschiedlicher Form. Beispielsweise können sie zur Entzündungshemmung und Abschwellung der Nasenschleimhaut verwendet werden, wie in der Form einer Nasensprühflüssigkeit, Nasensalbe oder in der Form von Nasentropfen. Bei oraler Verabreichung können die Mittel gegen Magen- und Speiseröhrenschleimhautentzündung, wie bei radiologisch induzierter, angewendet werden. Bei entsprechender Auswahl der Trägermaterialien können erfindungsgemäß auch Mittel für andere Schleimhautbereiche hergestellt werden, wie beispielsweise für die Otologie, Ophthalmologie und Arteriologie einschließlich der Arthrosebehandlung. Die erfindungsgemäßen Mittel wirken auch gegen Hämorrhoidalleiden, gegen Analjucken und sind gefäßvolumenreduzierend. Diese Wirkungen werden durch Vitamin B₁₂ deutlich potenziert.

Ein weiterer Anwendungsbereich der erfindungsgemäßen Mittel ist derjenige gegen Infekte, wie grippale Infekte, Pfeiffer'

809820/0372

9

sches Drüsenfieber und andere Infektionen, die bei Verabreichung des Mittels ambulant überstanden werden. So können diese Mittel auch prophylaktisch gegen Infekte eingesetzt werden, wobei auch festgestellt wurde, daß Insektenstiche bei den prophylaktisch behandelten Patienten weder nennenswerte Quaddeln noch Juckreiz verursachten. Auch zeigen die erfindungsgemäßen Mittel mykozide Eigenschaften, die ihr Wirkungsspektrum verbreitern, insbesondere durch ihre Diurese steigernde Wirkung. Schließlich zeigen sie auch gute Wirksamkeit in der Geriatrie. Diese Wirksamkeit beruht nicht nur auf einer mehr oder minder erreichten Steigerung oder Wiederherstellung der Gehirnleistung, sondern auch auf einer Rehabilitation der Leistungen anderer Organe, soweit dem nicht anatomische Befunde im Wege stehen. Tatsächlich wird mit den erfindungsgemäßen Mitteln nicht nur die zerebrale Leistungsfähigkeit, sondern auch die anderer Organe bzw. Organsysteme wieder gebessert, wobei auch eine Schmerzlinderung erfolgt, wie beispielsweise bei Beschwerden durch Arthrosis deformans, Magen-, Gallenblasen-, Leber- und Darmstörungen, Harnblasenbeschwerden, Hautveränderungen sowie Potenzstörungen. Die Effekte sind auf diesem Bereich: Wiederherstellung bzw. Steigerung der Gehirnleistung, Besserung des durch Alter oder Streß herabgesetzten Allgemeinbefindens, das sich in Müdigkeit, vorzeitiger Erschöpfung, Verstimmung, Gereiztheit, Schwindelanfällen und Aktivitätsverlust äußert, Verbesserung des Gedächtnisses, der Konzentration, der Zielstrebigkeit, der Leistungsfähigkeit, der Umweltkontaktilität, der geistigen Interessiertheit, der räumlichen und zeitlichen Orientierung, der Reaktionsfähigkeit, insbesondere auf Anruf,

- 5 -

2651947

10

der Spontaneität, der Organfunktionskontrolle, Harnblase, Stuhlentleerung, Appetit, Muskelkoordination, der geschlechtlichen Potenz, des Geruchssinnes und Erhöhung des erniedrigten Blutdruckes. Brauchbar sind die Mittel auch als Antizytopolytikum, da die extravasale Leucozytenzerfallszeit verlängert wird. Die erfindungsgemäßen Mittel besitzen cholesterinsenkende Wirkung, die durch Vitamin B₁₂ (z.B. 10 - 20 γ) noch verstärkt wird. So kann der B-Lipoproteid- und Triglyceridspiegel um etwa 30 bis 40 % gesenkt werden.

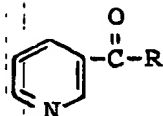
Ein weiterer Effekt der erfindungsgemäßen Mittel besteht in ihrer deodorierenden und antiperspiranten Wirkung, die als zusätzliches Merkmal in kosmetischen Mitteln von Bedeutung ist. Auch bei oraler Verabreichung bewirken die erfindungsgemäßen Mittel eine Deodorierung. Beim Spülen der Mundhöhle erreicht man deren Deodorierung, was durch Folsäure noch verstärkt wird. Auf dem kosmetischen Sektor haben diese Mittel besondere Bedeutung als Kopfhautpflegemittel, als Mittel gegen Haarausfall und der Förderung des Haarwuchses sowie als Mittel zur Hautpflege, Haarpflege und Nagelpflege, und zwar bei oraler wie bei örtlicher Verabreichung. Die Anwendung ist dabei besonders günstig in Wasserlösung oder Äthylalkohol-Wasserlösung, wobei als Lösungsmittel Wasser allein bevorzugt ist. Hierin ist etwa ein wesentlicher Vorteil gegenüber bekannten Deodorantien oder Kopfhautpflegemitteln zu sehen, die durchwegs in alkoholischer Lösung verabreicht werden. Viele Probanden zeigen die Alkoholunverträglichkeit der Haut, besonders bei täglicher Anwendung. In diesem Zusammenhang ist auch ihre Brauchbarkeit als Mundwässer gegen Mundgeruch sowie zur Festigung des Zahnfleisches und gegen Parodontose zu nennen.

809820/0372

2651947

11

Überraschenderweise bekommt man eine synergistische Potenzierung der Wirkung der Glutarsäure und ihrer Derivate, wenn man sie mit Nicotinsäure oder Nicotinsäurederivaten der allgemeinen Formel



worin R eine OH-, NR₁R₂- oder OR₃-Gruppe bedeutet, worin R₁ und R₂ gleich oder verschieden sind und C₁-C₄-Alkylgruppen bedeuten und R₃ eine C₁-C₅-Alkylgruppe oder eine Benzylgruppe bedeutet, kombiniert.

Eine weitere zweckmäßige Ausgestaltung des Erfindungsgegenstandes besteht darin, der Wirkstoffkombination zusätzlich noch Ascorbinsäure einzuverleiben. Günstige Mittel enthalten beispielsweise eine Kombination von 0,1 bis 1 Gewichts-% Glucarsäure oder ihrer Derivate und 0,1 bis 1 Gewichts-% Ascorbinsäure in Wasser.

Als weitere günstige Bestandteile der erfindungsgemäßen Mittel seien Vitamin B₁₂, Folsäure und/oder L-Histidinmonohydrochlorid genannt. Die Konzentration der Mittel an Vitamin B₁₂ liegt beispielsweise zwischen 1 und 1100 µg des Vitamins je Milliliter einer Lösung, Emulsion oder Suspension oder je Gramm eines festen oder halbfesten Präparates. Die Folsäure kann beispielsweise in einer Menge von 0,001 bis 1,0 je 1000 ml oder g des Präparates in Betracht kommen, und für das L-Histidinmonohydrochlorid sei eine Konzentration von 0,005 bis 1,0 g je 1000 ml oder g des Präparates genannt.

809820/0372

2651947

12

In bestimmten Fällen kann sich eine Kombination auch mit Carboanhydraseinhibitoren empfehlen, wie bei der Entwässerungstherapie.

Bei allen Anwendungen ist von besonderer Bedeutung, daß die Glucarsäure und ihre Derivate als körpereigene Stoffe völlig ungiftig sind, so daß keine Überdosierung oder Accumulation im Körper befürchtet werden muß.

809820/0372